

Ο ΕΝΤΟΠΙΣΜΟΣ ΤΩΝ ΜΗ ΑΝΑΛΥΤΙΚΩΝ ΣΦΑΛΜΑΤΩΝ ΣΤΟ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΧΗΜΕΙΑΣ

1 Εισαγωγή

Τα είδη των εργαστηριακών σφαλμάτων

Η καθημερινή μέριμνα των εργαστηρίων κλινικής χημείας είναι η παραγωγή αξιόπιστων αποτελεσμάτων τα οποία θα βοηθήσουν αποτελεσματικά τον κλινικό γιατρό στη διάγνωση και την παρακολούθηση της θεραπείας του αρρώστου. Τόσο όμως οι αναλυτικές μέθοδοι όσο και οι λοιπές διαδικασίες που διενεργούνται στα βιοχημικά εργαστήρια δεν είναι άμοιρες σφαλμάτων τα οποία μπορούν να οφείλονται σε αστοχίες του υλικού, σε προβλήματα των αναλυτικών μεθόδων ή ακόμα και στην ανθρώπινη απροσεξία. Τα σφάλματα αυτά άλλοτε είναι ασήμαντα ενώ άλλες φορές παραποιούν δραματικά τα τελικά αποτελέσματα με αποτέλεσμα να δυσχεραίνουν την ιατρική απόφαση και να θέτουν σε κίνδυνο την υγεία των ασθενών (Πίνακας 1).

Προκειμένου να εντοπιστούν και να αξιολογηθούν τα διάφορα σφάλματα προτού τα αποτελέσματα των αναλύσεων φτάσουν στους αποδέκτες τους (γιατρούς ή ασθενείς), εφαρμόζονται ποικίλες διαδικασίες, οι οποίες αποτελούν το στατιστικό έλεγχο ποιότητας (**statistical quality control**).

Ο κλασικός στατιστικός έλεγχος ποιότητας διενεργείται από το προσωπικό του εργαστηρίου με την χρήση κατάλληλων υλικών ελέγχου (controls). Αυτού του είδους ο έλεγχος ποιότητας εντοπίζει τα λεγόμενα αναλυτικά σφάλματα (**analytical errors**) δηλαδή τα σφάλματα που συμβαίνουν αποκλειστικά κατά τη διάρκεια της ανάλυσης. Τα σφάλματα αυτά μπορεί να οφείλονται στην αλλοίωση των αντιδραστηρίων, στη χαμηλή ποιότητα του μηχανολογικού εξοπλισμού (ελλιπή συντήρηση μηχανημάτων π.χ. φυγοκέντρου, αυτόματων πιπετών, κακής ποιότητας αντιδραστηρίων και αναλώσιμων υλικών), στη λανθασμένη βαθμονόμηση του αναλυτή ή ακόμα και στο λάθος «πρωτόκολλο» της ανάλυσης. Ο στατιστικός έλεγχος που εντοπίζει αναλυτικά σφάλματα διακρίνεται στον εσωτερικό και στον εξωτερικό. Ο εσωτερικός έλεγχος ποιότητας (**internal quality control**) ελέγχει την επαναληψιμότητα (τυχαία σφάλματα) ενώ ο εξωτερικός έλεγχος ποιότητας (**external quality control**) την ακρίβεια (συστηματικά σφάλματα).

Δεν συμβαίνουν όμως στο εργαστήριο μόνο αναλυτικά σφάλματα. Αντιθέτως τα σφάλματα αυτά καλύπτουν μόλις το 10% του συνόλου των εργαστηριακών σφαλμάτων, όπως έχει προκύψει από μετρήσεις σε μεγάλα νοσοκομεία. Το υπόλοιπο ποσοστό του συνόλου των σφαλμάτων αποτελείται από τα λεγόμενα χονδροειδή λάθη (**gross errors**). Τα χονδροειδή λάθη είναι προ-αναλυτικά ή μετα-αναλυτικά λάθη που οφείλονται ως κατά το πλείστον στον ανθρώπινο παράγοντα.

Τα προ-αναλυτικά σφάλματα (**pre-analytical errors**) αποτελούν το 54% των εργαστηριακών σφαλμάτων και συμβαίνουν πριν την ανάλυση και μάλιστα πριν από την τοποθέτηση των δειγμάτων στον αναλυτή. Οφείλονται σε διάφορα αίτια: στη βιολογική μεταβλητότητα των εξεταζόμενων ατόμων, σε ιατρικές επεμβάσεις που έχουν προηγηθεί (π.χ. η ψηλάφηση προστάτη επηρεάζει τα επίπεδα PSA στον ορό), στο λανθασμένο τρόπο λήψης του δείγματος (π.χ. η περίδεση του βραχίονα επηρεάζει τα επίπεδα ολικού ασβεστίου), στο ακατάλληλο δείγμα (π.χ. λιπαιμικό, αιμολυμένο) στην ελλιπή συντήρηση των δειγμάτων (π.χ. λάθος αντιπηκτικό), στην λανθασμένη επεξεργασία των δειγμάτων (π.χ. ελλιπή φυγοκέντρηση) ή ακόμα και στη σύγχυση (μπλέξιμο) των δειγμάτων.

Τα μετα-αναλυτικά σφάλματα (**post-analytical errors**) αποτελούν το υπόλοιπο 30% των εργαστηριακών σφαλμάτων. Είναι σε μεγάλο βαθμό γραμματειακά και αφορούν στη διαχείριση, αρχειοθέτηση και αποστολή των αποτελεσμάτων στους τελικούς αποδέκτες, γιατρούς και ασθενείς. Το ποσοστό των σφαλμάτων αυτών μειώνεται συνεχώς στα σύγχρονα εργαστήρια, διότι η μηχανογράφηση των

εργαστηρίων με την απευθείας σύνδεση των ηλεκτρονικών υπολογιστών με τους αναλυτές και την εισαγωγή της τεχνολογίας των bar codes, μειώνει καθοριστικά τα λάθη απροσεξίας κατά την αντιγραφή των αποτελεσμάτων.

Τα χονδροειδή λάθη αν δεν ανιχνευθούν εγκαίρως οδηγούν σε ολοκληρωτικώς εσφαλμένα αποτελέσματα. Συνήθως ο εντοπισμός τους είναι ιδιαίτερα δύσκολος. Άλλες φορές όμως το λάθος είναι οφθαλμοφανές. Έτσι είναι πολύ εύκολο να εντοπιστεί ένα τεχνικό πρόβλημα στον αναλυτή όπως μια απόφραξη στην πιπέττα αναρρόφησης καθώς ως συνέπεια αυτού πολλές εξετάσεις θα δώσουν μηδενικά αποτελέσματα. Επίσης, ένας λιπαιμικός ή αιμολυμένος ορός είναι πολύ εύκολο να εντοπιστεί και να εξηγηθούν έτσι αδικαιολόγητα παθολογικά αποτελέσματα. Αντιθέτως δύσκολα γίνεται αντιληπτό ένα αποτέλεσμα που ενώ προέκυψε από την ανάλυση ως 18,3, αντιγράφηκε και παραδόθηκε ως 13,8.

Συμπερασματικά θα λέγαμε ότι ο εντοπισμός και η εξάλειψη των χονδροειδών λαθών είναι κυρίως υπόθεση ορθών εργαστηριακών διαδικασιών και ορθολογικής οργάνωσης της καθημερινής εργασίας. Η συμμόρφωση των διαδικασιών του εργαστηρίου προς καθιερωμένα διεθνή πρότυπα (**ISO/IEC 15189: 2003**) συμβάλλει αποφασιστικά προς αυτή την κατεύθυνση.

Συνηθέστερα χονδροειδή λάθη (Gross Errors)
Προ-αναλυτικά σφάλματα:
Ακατάλληλο δείγμα π.χ. αιμολυμένος ή λιπαιμικός ορός
Λάθος αντιπηκτικό π.χ. σωληνάριο EDTA για χρόνο Quick
Λάθος δείγμα π.χ. πλάσμα αντί ορού
Αναγραφή λάθους ονόματος στο σωληνάριο αιμοληψίας
Αίτηση από τον κλινικό ιατρό λάθος εξέτασης (π.χ. από αφρημάδα)
Χρήση ακατάλληλου παραπεμπτικού π.χ. ούρων αντί αίματος
Ακατάλληλη συντήρηση του δείγματος π.χ. κατάψυξη στα ούρα
Ελλιπή προετοιμασία του εξεταζόμενου π.χ. λάθος δίαιτα
Σφάλματα στην αιμοληψία π.χ. παρατεταμένη περιδέση για μέτρηση Ca
Προγραμματισμός στον αναλυτή λάθος εξέτασης
Παρατεταμένη παραμονή του δείγματος πριν την ανάλυση
Αναλυτικά σφάλματα:
Βλάβη στον αναλυτή
Λάθος φυγοκέντρηση π.χ. στροφές ή χρόνος
Λάθος προετοιμασία του δείγματος π.χ. απολευκμάτωση
Λάθος «χημεία» στον αναλυτή
Λάθος αραίωση του δείγματος
Τοποθέτηση λάθους δείγματος στον αναλυτή
Μετά-αναλυτικά σφάλματα:
Λάθος αντιγραφή αποτελέσματος στο παραπεμπτικό
Λάθος αντιγραφή ονόματος ασθενούς και αποτελεσμάτων στο αρχείο
Υπερβολική καθυστέρηση στην αποστολή των αποτελεσμάτων
Λάθος υπολογισμός στις τιμές του αναλυτή π.χ. πολ/σμός μετά από αραίωση
Αποστολή αποτελεσμάτων σε λάθος αποδέκτη π.χ. υποκατάστημα
Απώλεια των αποτελεσμάτων πριν κρατηθεί για αυτά αντίγραφο

Πίνακας 1
Κυριότερα χονδροειδή λάθη

2 Ο εντοπισμός των χονδροειδών λαθών με στατιστικές μεθόδους

Η σημασία των χονδροειδών λαθών στην κακή ποιότητα των εργαστηριακών αποτελεσμάτων αυξάνει διαρκώς τα τελευταία χρόνια, δεδομένου ότι το ποσοστό των αναλυτικών σφαλμάτων έχει μειωθεί σημαντικά εξαιτίας των όλο και πιο αποτελεσματικών στατιστικών μεθόδων εντοπισμού τους (διαγράμματα ελέγχου Levey-Jennings, κριτήρια Westgard).

Υπάρχουν ωστόσο στατιστικές μέθοδοι που μπορούν να εντοπίσουν εγκαίρως μια μεγάλη γκάμα χονδροειδών λαθών. Οι μέθοδοι αυτές μπορούν να εφαρμόζονται καθημερινά και να ελέγχουν ένα προς ένα τα αποτελέσματα των ασθενών πριν από τον έλεγχο και την τελική αξιολόγηση των αποτελεσμάτων από τον υπεύθυνο του εργαστηρίου. Σε αντίθεση με τις μεθόδους εντοπισμού των αναλυτικών σφαλμάτων, οι μέθοδοι αυτές δε βασίζονται στις τιμές των controls αλλά στα ίδια τα αποτελέσματα των ασθενών. Αν και δεν εξαλείφουν πλήρως το πρόβλημα των χονδροειδών λαθών μπορούν ωστόσο να περιορίσουν κατά πολύ την έκτασή του.

Οι μέθοδοι αυτοί είναι τρεις:

1. **Διαφορές Δέλτα (Delta Check)**
2. **Χάσμα Ανιόντων (Anion Gap)**
3. **Κρίσιμες τιμές (Critical Values, αναφέρονται και ως Panic Values, Alert Values)**

Οι τρεις αυτές μέθοδοι βασίζονται στην αξιολόγηση ένα προς ένα όλων των αποτελεσμάτων κάθε ασθενούς. Η σημαντικότερη μέθοδος και με δυνατότητα εφαρμογής σε όλους τους αναλύτες είναι η μέθοδος Delta Check.

2.1 Delta Check

Οι διαφορές δέλτα είναι η διαφορά μεταξύ του πιο πρόσφατου και του αμέσως προηγούμενου αποτελέσματος στο δείγμα του ίδιου ασθενούς. Η διαφορά μεταξύ των δύο διαδοχικών αποτελεσμάτων εξαρτάται από την ίδια την εξέταση αλλά και το χρόνο που μεσολαβεί μεταξύ των δύο προσδιορισμών, όμως για μια δεδομένη χρονική στιγμή δεν μπορεί να υπερβεί ένα ορισμένο ποσοστό της αρχικής τιμής. Διαφορά μεγαλύτερη από την προβλεπόμενη υποδηλώνει είτε ότι ο ασθενής είχε μια οξεία επιδείνωση της κατάστασής του, είτε ότι είναι λάθος ένα από τα δύο αποτελέσματα.

Οι διαφορές δέλτα εμφανίστηκαν στην κλινική χημεία το 1974 (Nosanchuk και Gottmann, 1), μόλις δηλαδή εισήχθη στα βιοχημικά εργαστήρια η πληροφορική γεγονός που επέτρεψε την γρήγορη πραγματοποίηση των πολύπλοκων υπολογισμών που απαιτούνται.

Το Delta Check μπορεί να υπολογιστεί με τρεις διαφορετικούς τρόπους (Sher, 2):

- | | | |
|--------------------|--|-----------|
| α) Διαφορά: | $\Delta\text{elta Check} = \text{Τρέχουσα τιμή} - \text{Προηγούμενη τιμή}$ | Εξίσωση 1 |
| β) Ποσοστό: | $\Delta\text{elta Check}\% = (\text{Τρέχουσα τιμή} - \text{Προηγούμενη τιμή}) \times 100 / \text{Τρέχουσα τιμή}$ | Εξίσωση 2 |
| γ) Λόγος: | $\Delta\text{elta Check} = \text{Τρέχουσα τιμή} / \text{Προηγούμενη τιμή}$ | Εξίσωση 3 |

Συνήθως για τον υπολογισμό των διαφορών δέλτα χρησιμοποιείται η απλή διαφορά της τρέχουσας από την προηγούμενη τιμή. Παρατηρήστε ότι στην περίπτωση που η παλαιότερη τιμή είναι μεγαλύτερη από την τρέχουσα τότε η διαφορά δέλτα έχει αρνητική τιμή. Αν και σε πολλές εξετάσεις το αρνητικό πρόσημο πληροφορεί για την πορεία της μεταβολής της εξέτασης (3, 1975), σε άλλες εξετάσεις το πρόσημο της

διαφοράς όχι μόνο δεν έχει ιατρική σημασία αλλά δημιουργεί και σύγχυση, οπότε χρησιμοποιούνται οι απόλυτες τιμές των διαφορών. Απαραίτητη προϋπόθεση για τη σωστή αξιολόγηση των διαφορών δέλτα είναι ο υπολογισμός κατάλληλων ορίων αναφοράς. Παρακάτω θα περιγραφούν οι μέθοδοι υπολογισμού ορίων αναφοράς που βασίζονται στη βιολογική διακύμανση και στη στατιστική ανάλυση πολυάριθμων διαφορών δέλτα.

Μόλις μια διαφορά δέλτα υπερβεί τα επιλεγμένα όρια αναφοράς το δείγμα ελέγχεται για την τυχόν ύπαρξη προ-αναλυτικού, αναλυτικού ή μετα-αναλυτικού σφάλματος. Το αναλυτικό σφάλμα μπορεί να αποκλειστεί εύκολα επαναλαμβάνοντας τη μέτρηση στο ίδιο δείγμα. Αντιθέτως, για τα προ-αναλυτικά και μετα-αναλυτικά σφάλματα θα πρέπει να ελεγχθούν μια σειρά από παράγοντες όπως η ταυτότητα του δείγματος, ο ορθός προγραμματισμός του αναλυτή καθώς και το ιστορικό του ασθενούς από το αρχείο του εργαστηρίου ή με επιτόπου πληροφορίες από την κλινική ή το γιατρό του. Αν κανένα από τα παραπάνω δεν οδηγήσει σε ασφαλή συμπεράσματα το εργαστήριο μπορεί να ζητήσει νέα δειγματοληψία.

Όποια μέθοδος υπολογισμού διαφορών δέλτα επιλεγεί, πάντα θα υπάρχει ένα ποσοστό ψευδώς θετικών συναγερμών (**false positive alarms**). Αυτό συμβαίνει όταν η διαφορά δέλτα υπερβαίνει τα επιλεγμένα όρια αναφοράς ενώ στην πραγματικότητα η τιμή του δείγματος του ασθενούς είναι ορθή. Οι ψευδώς θετικοί συναγερμοί θα μπορούσαν να εξαλειφθούν με την επιλογή ευρύτερων ορίων αναφοράς, γεγονός όμως που θα συνέβαλε στην αντίστοιχη αύξηση των ψευδώς «αρνητικών τιμών», όταν δηλαδή παρά την ύπαρξη σφάλματος οι διαφορές δέλτα δεν υπερβαίνουν τα όρια αναφοράς. Γίνεται φανερό επομένως η σημασία της σωστής επιλογής των ορίων αναφοράς και η ανάγκη διατήρησης ισορροπίας μεταξύ ψευδώς αρνητικών και ψευδώς θετικών συναγερμών.

Η μέθοδος Delta Check αφορά κατά κύριο λόγο βιοχημικές εξετάσεις οι οποίες επαναλαμβάνονται τακτικά στους νοσηλευόμενους ασθενείς. Έχει όμως εφαρμοστεί και σε αιματολογικές παραμέτρους, σε ορμόνες αλλά και σε πολλές άλλες εξετάσεις.

2.1.2 Υπολογισμός ορίων αναφοράς Delta Check

2.1.2.1 Υπολογισμός ορίων αναφοράς Delta Check με βάση τη βιολογική διακύμανση

Ιστορικά οι πρώτες μέθοδοι για τον υπολογισμό των ορίων αναφοράς των διαφορών δέλτα βασίζονταν στη βιολογική διακύμανση των διαφόρων μεταβολιτών (Landerson 1975, Sher 1979). Η βιολογική διακύμανση ορίζεται ως η διακύμανση της συγκεντρώσεως των διαφόρων μεταβολιτών στον οργανισμό υγιών ατόμων καθώς και μεταξύ όλων των ατόμων ενός υγιούς πληθυσμού. Η διακύμανση μέσα σε ένα άτομο καλείται ενδοατομική μεταβλητότητα (**Intra-Individual Biological Variation**) και ο συντελεστής μεταβλητότητας της συμβολίζεται ως **CV_i**. Αντίθετα η διακύμανση μέσα σε ένα υγιή πληθυσμό καλείται μεταβλητότητα μεταξύ ατόμων (**Inter-Individual Biological Variation**) και ο συντελεστής μεταβλητότητας της συμβολίζεται ως **CV_w**.

Η χρήση όμως μόνο της βιολογικής διακύμανσης δεν επαρκεί για να αιτιολογηθεί η μεταβλητότητα που παρατηρείται στη μέτρηση ενός μεταβολίτη μέσα στο εργαστήριό μας. Η συγκέντρωση ενός μεταβολίτη, όπως αυτή υπολογίζεται στον αναλυτή του εργαστηρίου μας, εξαρτάται όχι μόνο από τη συγκέντρωσή του μέσα στον ασθενή αλλά και από τη διακύμανση της ίδιας της αναλυτικής μεθόδου του αναλύτη. Ο συντελεστής μεταβλητότητας της αναλυτικής μεθόδου συμβολίζεται ως **CV_a**.

Συμπερασματικά μπορούμε να πούμε ότι οι συνολικές διακυμάνσεις των αποτελεσμάτων ενός αναλυτή (CV_{totl}) εξαρτώνται από τη βιολογική διακύμανση και τη διακύμανση της αναλυτικής μεθόδου σύμφωνα με την ακόλουθη εξίσωση:

$$CV_{\text{totl}}^2 = CV_a^2 + CV_i^2 \quad \text{Εξίσωση 4}$$

Με βάση την παραπάνω σχέση μπορούν να υπολογιστούν με ευκολία όρια αναφοράς για τις διαφορές δέλτα, φτάνει να υπολογιστούν τα CV_a και CV_i . Σε ό,τι αφορά τη διακύμανση της αναλυτικής μεθόδου (CV_a), ο υπολογισμός της είναι εύκολος και μπορεί να γίνει μέσα στο εργαστήριο χρησιμοποιώντας συνεχόμενες ημερήσιες τιμές control. Αντίθετα η ενδοατομική μεταβλητότητα είναι πολύ δύσκολο να υπολογιστεί μέσα στο εργαστήριο. Για το σκοπό αυτό μπορούν να βοηθήσουν οι πίνακες βιολογικών διακυμάνσεων που δημοσιεύονται σε τακτά χρονικά διαστήματα στον επιστημονικό τύπο. Το παρόν κείμενο συνοδεύεται από πίνακες βιολογικής διακύμανσης (Πίνακες 2, 3, 4, 5, 6, 7) όπως υπολογίστηκαν από ευρωπαϊκές ομάδες ερευνητών, σημαντικότερη από τις οποίες ήταν μία Ισπανική ομάδα (Ricos et al, 4). Οι πίνακες αυτοί περιέχουν την ενδοατομική μεταβλητότητα CV_i και τη μεταβλητότητα μεταξύ απόμων CV_w υπολογισμένες για συγκεκριμένο χρονικό διάστημα για κάθε χωριστό μεταβολίτη.

2.1.2.2 Υπολογισμός ορίων αναφοράς Delta Check με στατιστική μέθοδο

Παρόλη την προφανή αξία της βιολογικής διακύμανσης στον υπολογισμό ορίων αναφοράς των διαφορών δέλτα η προτιμότερη μέθοδος υπολογισμού είναι η στατιστική μέθοδος. Και αυτό γιατί το εύρος της συνολικής μεταβλητότητας CV_{totl} είναι συνήθως ιδιαίτερα στενό, με αποτέλεσμα πολλές τιμές διαφορών δέλτα να βγαίνουν εκτός των ορίων χωρίς να υπάρχει ουσιαστική μεταβολή στις τιμές του ασθενούς.

Η στενότητα των ορίων του CV_{totl} οφείλεται στο γεγονός ότι στον τύπο υπολογισμού του δεν έχει συμπεριληφθεί η μεταβλητότητα που οφείλεται σε προαναλυτικά αίτια (CV_p). Τα προαναλυτικά αίτια μπορεί να είναι μεταβολές στην ποιότητα του δείγματος, στις συνθήκες φυγοκέντρησης κ.α. τα οποία επηρεάζουν σημαντικά τον υπολογισμό του CV_{totl} . Η σχέση 4 πρέπει να γραφτεί πληρέστερα ως εξής:

$$CV_{\text{totl}}^2 = CV_a^2 + CV_i^2 + CV_p^2 \quad \text{Εξίσωση 5}$$

Τα όρια των διαφορών δέλτα μπορούν να υπολογιστούν ασφαλέστερα με στατιστική μέθοδο. Για το σκοπό αυτό υπολογίζονται εκατοντάδες διαφορές δέλτα ξεχωριστά για κάθε μεταβολίτη και στην συνέχεια υπολογίζονται τα 5^ο και 95^ο εκατοστημόρια (**percentiles**). Με τα εκατοστημόρια αυτά εξαλείφονται οι ακραίες χαμηλές και οι ακραίες υψηλές τιμές. Ο υπολογισμός των διαφορών δέλτα με στατιστική μέθοδο εμφανίστηκε στην βιβλιογραφία για πρώτη φορά το 1977 (Wheeler and Sheiner, 5). Ακολούθησαν αρκετές ακόμα αναφορές: Lacher και Connolly (6, 1988), Kim JW, Kim JQ, Kim SI (7, 1990) έτσι ώστε σήμερα πλέον να θεωρείται η καθιερωμένη μέθοδος.

Σύμφωνα με την στατιστική μέθοδο ύποπτες θεωρούνται οι διαφορές δέλτα των οποίων οι τιμές βρίσκονται κάτω από το εκατοστημόριο 5 ή πάνω από το εκατοστημόριο 95. Στα εκατοστημόρια αυτά βρίσκονται οι διαφορές δέλτα που αντιστοιχούν στο 5% των ακραίων χαμηλών τιμών και στο 5% των ακραίων υψηλών τιμών αντίστοιχα. Και στις δύο περιπτώσεις θα πρέπει τα δείγματα των διαφορών δέλτα να ελέγχονται για τυχόν ύπαρξη σφάλματος. Οι διαφορές δέλτα που βρίσκονται μεταξύ των εκατοστημορίων από 5 έως 95 θεωρούνται αποδεκτές και δεν απαιτείται περαιτέρω έλεγχος.

Παράδειγμα

Δίνεται ένα παράδειγμα εφαρμογής των διαφορών δέλτα σύμφωνα με τη στατιστική μέθοδο. Στον πίνακα 8 δίνονται διαδοχικά εκατοστημόρια πέντε βιοχημικών παραμέτρων όπως υπολογίστηκαν στην μελέτη των Lacher και Connolly. Συγκεκριμένα υπολογίστηκαν τα εκατοστημόρια (P): 1, 2,5, 5, 50, 95, 97,5 και 99. Το P=50 αντιστοιχεί στην διάμεσο (median) των τιμών.

Εκατοστημόρια (P) =	1	2,5	5	50	95	97,5	99	
Νάτριο	-7	-6	-4	0	5	6	7	mmol/l
Ουρία	-22	-16	-10	0	10	14	21	mg/dl
Κρεατινίνη	-1,1	-0,6	-0,4	0	0,3	0,6	1,3	mg/dl
Γλυκόζη	-192	-122	-84	-20	85	128	195	mg/dl
Ασβέστιο	-2,2	-1,5	-1	0	0,8	1,1	1,5	mg/dl

Πίνακας 8

Όρια αναφοράς Delta Check που υπολογίστηκαν με στατιστική μέθοδο

Στον πίνακα 9 ελέγχονται οι τιμές ενός ασθενούς ο οποίος εξετάστηκε ως προς τις ίδιες πέντε παραμέτρους. Δίνονται οι τρέχουσες τιμές καθώς και οι τιμές της προηγούμενης φοράς που εξετάστηκε. Το χρονικό διάστημα που μεσολαβεί μεταξύ της τρέχουσας και της προηγούμενης τιμής δε λαμβάνεται υπόψη. Σύμφωνα με τον πίνακα 9 το νάτριο, η κρεατινίνη και το ασβέστιο θα πρέπει να ελεγχθούν περαιτέρω για τυχόν σφάλμα του αναλυτή ή δραματική επιβάρυνση της υγείας του ασθενούς.

	Τρέχουσα τιμή	Προηγούμενη τιμή	Delta Check	Εκατοστημόριο (P)	Σχόλια
Νάτριο	129	142	-13	P < 5	Απορρίπτεται
Ουρία	12	10	2	50 < P < 95	Δεκτό
Κρεατινίνη	1	0,5	0,5	95 < P < 97,5	Απορρίπτεται
Γλυκόζη	95	120	-25	5 < P < 50	Δεκτό
Ασβέστιο	10	12	-2	1 < P < 2,5	Απορρίπτεται

Πίνακας 9

Παράδειγμα εφαρμογής της μεθόδου Delta Check χρησιμοποιώντας τις υποθετικές τιμές ενός ασθενούς δύο διαφορετικών ημερών

2.1.3 Υπολογισμός του Delta Check σε σχέση με το χρόνο (Rate Check)

Η διαφορά των αποτελεσμάτων ενός ασθενούς μεταξύ της εξέτασης της σημερινής ημέρας και της εξέτασης της προηγούμενης φοράς που εξετάστηκε, δεν είναι αδιάφορη από το χρόνο που μεσολαβεί μεταξύ των δύο δειγματοληψιών. Ο χρόνος αυτός (delta time) μπορεί να επηρεάσει σημαντικά το εύρος της διαφοράς και θα πρέπει πάντα να λαμβάνεται υπόψη.

Σε ό,τι αφορά το συνυπολογισμό του χρόνου υπάρχουν δύο προσεγγίσεις. Η πρώτη προσέγγιση είναι ότι τα όρια αναφοράς των διαφορών δέλτα θα πρέπει να υπολογίζονται για συγκεκριμένο χρονικό διάστημα. Έτσι ο Landerson (3, 1975), ένας από τους πρώτους που μίλησαν για τη σημασία των διαφορών δέλτα, υπολόγισε όρια αναφοράς με βάση τις βιολογικές διακυμάνσεις για χρονικό διάστημα αυστηρά καθορισμένο στις τρεις ημέρες. Το παράδειγμά του ακολούθησαν οι Wheeler και Sheiner (5, 1977) οι οποίοι

υπολόγισαν τα εκατοστημόρια πολυάριθμων διαφορών δέλτα με διαφορά μίας ή δύο ημερών από την τρέχουσα ημέρα.

Μια δεύτερη προσέγγιση είναι η χρησιμοποίηση των λεγόμενων Rate Check, δηλαδή του λόγου του Delta Check προς το delta time. Τα Rate Check χρησιμοποιήθηκαν για πρώτη φορά από τους Lacher και Connolly το 1988 (6). Υπάρχουν, δύο τρόποι υπολογισμού των Rate Check αντίστοιχα προς τα Delta Check:

$$\text{Rate Check} = \text{Delta Check} / \text{delta time}$$

$$\text{Rate Check \%} = \text{Delta Check \%} / \text{delta time}$$

Με τη χρήση των Rate Check δεν περιοριζόμαστε πλέον σε αυστηρά χρονικά περιθώρια κατά την εφαρμογή των διαφορών δέλτα. Δεν μπορούν όμως τα Rate Check να εφαρμοστούν παντού. Οι Kim et al (7, 1990) πρότειναν για τις κλασικές βιοχημικές εξετάσεις να εφαρμόζονται Delta Check και Rate Check ανάλογα με τη φύση της εξέτασης (Πίνακας 10). Με τον τρόπο αυτό πέτυχαν καλύτερη απόδοση, δηλαδή πολύ λιγότερα ψευδώς θετικά Rate Check. Ο λόγος που οι Kim et al χρησιμοποίησαν διαφορετικά Rate Check και Delta Check για κάθε εξέταση ήταν η διαφορετική ιατρική σημασία που αποδίδεται στη μεταβολή των διαφόρων μεταβολιτών με την πάροδο του χρόνου.

Εξέταση	Μέθοδος
Ca, Phos, TP, Alb, Na, K, Cl	Delta Check
Γλυκόζη, Χοληστερόλη	Delta Check %
Κρεατινίνη, TBIL, DBIL	Rate check
Ουρία, ουρικό οξύ, ALP, AST, ALT	Rate check %

Πίνακας 10

Η πρόταση των Kim et al για την καλύτερη εφαρμογή των διαφορών δέλτα.

2.2 Χάσμα Ανιόντων

Το χάσμα ανιόντων χρησιμοποιείται εναλλακτικά στον στατιστικό έλεγχο ποιότητας των αναλυτών ανίχνευσης ιόντων (Na^+ , Cl^- , K^+ , HCO_3^-). Πρόκειται για τη διαφορά μεταξύ ανιόντων και κατιόντων η οποία έχει συγκεκριμένη διακύμανση σύμφωνα με τη θεωρία της οξεοβασικής ισορροπίας, την πάθηση του ασθενούς και τη μέθοδο προσδιορισμού. Το χάσμα ανιόντων μπορεί να υπολογιστεί με δύο διαφορετικούς τύπους:

$$\text{Χάσμα Ανιόντων} = [\text{Na}^+] - [\text{HCO}_3^-] - [\text{Cl}^-] \quad \text{Εξίσωση 6}$$

$$\text{Χάσμα Ανιόντων} = [\text{Na}^+] + [\text{K}^+] - [\text{HCO}_3^-] - [\text{Cl}^-] \quad \text{Εξίσωση 7}$$

Παλαιότερα προτάθηκε και η σχέση: $[\text{Na}^+] + [\text{K}^+] + 12 = [\text{Cl}^-] + [\text{HCO}_3^-] + 24$ (9, 1975) χωρίς όμως να χρησιμοποιηθεί περαιτέρω.

Το χάσμα ανιόντων ανάλογα με την πάθηση αυξάνεται ή μειώνεται και για το λόγο αυτό χρησιμοποιείται στη διάγνωση πολλών ασθενειών (Πίνακας 11). Παλαιότερα οι τιμές αναφοράς ήταν ευρύτερες, σήμερα όμως οι σύγχρονες μέθοδοι προσδιορισμού τις έχουν μειώσει σημαντικά. Έτσι για τη σχέση $[\text{Na}^+] - ([\text{HCO}_3^-] + [\text{Cl}^-])$ το εύρος αναφοράς από 8-16 mmol/l έχει σήμερα μειωθεί σε 3-11 mmol/l (8, 1983).

Το χάσμα ανιόντων μεμονωμένων ασθενών μπορεί να χρησιμοποιηθεί στον έλεγχο ποιότητας των βιοχημικών αναλυτών που προσδιορίζουν ηλεκτρολύτες, καθώς ακόμα και σε μεμονωμένες συσκευές ηλεκτρολυτών (9, 10, 11). Σε αυτή την περίπτωση ελέγχεται το χάσμα ανιόντων κάθε ασθενούς ως προς το αν υπερβαίνει συγκεκριμένες ακραίες τιμές. Αυτές είναι $> 24 \text{ mmol/l}$ και $< 2 \text{ mmol/l}$. Αν το χάσμα ανιόντων υπερβεί αυτά τα ακραία όρια τότε ο χειριστής του αναλυτή θα πρέπει να αναλύσει ένα υλικό ελέγχου (control) στον αναλυτή. Αν οι τιμές του control είναι εντός ορίων θα πρέπει να αναζητηθεί η αιτία στο ιστορικό του ασθενούς και ιδιαίτερα αν ο ασθενής εμφανίζει υποαλβουμινουρία ή υπερσφαιριναιμία. Χάσμα ανιόντων μεγαλύτερο του 24 mmol/l υποδηλώνει μεταβολική οξέωση. Αν το ιστορικό του ασθενούς δε δικαιολογεί αυτές τις ακραίες τιμές θα πρέπει να αναζητηθούν τυχόν αναλυτικά, προ-αναλυτικά ή μετα-αναλυτικά σφάλματα. Αρνητική τιμή σημαίνει πάντα χονδροειδές λάθος.

Αύξηση Χάσματος Ανιόντων	Μείωση Χάσματος Ανιόντων
χρόνια νεφρική ανεπάρκεια	νεφρωτικό σύνδρομο
μολύνσεις ουροποιητικού	κακοήγη νεόπλασμα (ήπαρ, ουροδόχο κύστη κ.α.)
υπέρταση	Συστηματικός ερυθματώδης λύκος
σακχαρώδης διαβήτης	μολύνσεις ουροποιητικού και διάρροια
κακοήγη νεόπλασμα	αρθρίτιδα
ισχαιμική καρδιακή νόσο	
επισωρευτική καρδιακή νόσο	
πνευμονία	
εμφύσημα, άσθμα	
φλεγμονή	

Πίνακας 11

Διάφορες νόσοι που συνοδεύονται από αύξηση ή μείωση του χάσματος ανιόντων.

2.3. Κρίσιμες Τιμές

Οι κρίσιμες τιμές είναι τιμές εξετάσεων που θέτουν σε άμεσο κίνδυνο τη ζωή των ασθενών. Τα αποτελέσματα αυτά πρέπει να φτάνουν το γρηγορότερο στα χέρια του γιατρού ακόμα και με τηλεφωνική ειδοποίηση. Στη βιβλιογραφία οι κρίσιμες τιμές αναφέρονται με διάφορα ονόματα: critical values, alert values (τιμές κινητοποίησης) ή panic values (τιμές πανικού) (12, 13, 14).

Εκτός από την τεράστια κλινική σημασία τους οι κρίσιμες τιμές μπορούν να βρουν εφαρμογή και στον έλεγχο ποιότητας. Υπάρχουν δηλαδή περιπτώσεις τιμών οι οποίες μπορεί να κρύβουν κάποιο σφάλμα και όχι δραματική εξέλιξη της υγείας του ασθενούς. Όταν οι τιμές ενός ασθενούς υπερβούν τις κρίσιμες τιμές οφείλουμε να επαναλάβουμε τη μέτρηση. Πρέπει να εξαλείψουμε την πιθανότητα οι «υπερβολικές» τιμές να οφείλονται σε χονδροειδές λάθος, προ-αναλυτικό ή μετα-αναλυτικό σφάλμα. Τέτοια είναι η αναρρόφηση πύγματος ή αέρα από τη βελόνα του αναλυτή, η αιμοληψία από το βραχίονα ασθενούς που δέχεται ορό κ.α. Πριν από την επανάληψη της μέτρησης γίνονται έλεγχος του ορού για πύγμα, νέα φυγοκέντρηση, αραιώση ή ακόμα και νέα δειγματοληψία.

Το παρόν άρθρο συνοδεύεται από τους πίνακες κρίσιμων τιμών (Πίνακες 12, 13, 14) που δημοσιεύονται στην ιστοσελίδα της Παγκόσμιας Ομοσπονδίας Κλινικής Χημείας (IFCC).

3 Συζήτηση - Συμπέρασμα

Και οι τρεις μέθοδοι (Delta Check, Anion Gap, Critical Values) μπορούν να εφαρμοστούν συνδυαστικά με στόχο το σημαντικό περιορισμό των λανθασμένων απορρίψεων. Πολύ καλή ιδέα είναι να συνδυαστούν οι κρίσιμες τιμές με τις διαφορές δέλτα. Με τον τρόπο αυτό επιτυγχάνεται ο καλύτερος έλεγχος της αξιοπιστίας των αποτελεσμάτων κάθε ασθενούς χωριστά, όπως προτάθηκε από τους Whitehurst et al το 1975 (15). Σε αυτή την περίπτωση, σε κάθε νέα τιμή ενός ασθενούς ελέγχονται πρώτα οι κρίσιμες τιμές και κατόπιν οι διαφορές δέλτα.

Και το χάσμα ανιόντων όμως μπορεί να συνδυαστεί με τις διαφορές δέλτα. Συγκεκριμένα προτάθηκαν από τους Whitehurst et al (15) οι ακόλουθες τιμές διαφορών δέλτα για το χάσμα ανιόντων: $[K^+] + [Na^+] - [HCO_3^-] - [Cl^-] < 10 \text{ mmol/l}$ ή $> 21 \text{ mmol/l}$. Αντίθετα ο Sher (2) πρότεινε: $[Na^+] - [HCO_3^-] - [Cl^-] = \pm 10 \text{ mmol/l}$.

Για τη χρήση όλων αυτών των μεθόδων θα πρέπει να ληφθούν υπόψη μια σειρά από προϋποθέσεις. Πρώτη προϋπόθεση για την εφαρμογή τους είναι η **μηχανογράφηση του εργαστηρίου**. Ειδικά για την εφαρμογή των διαφορών δέλτα το κατάλληλο λογισμικό είναι απολύτως απαραίτητο. Χωρίς αυτό είναι αδύνατος ο γρήγορος υπολογισμός των διαφορών δέλτα αλλά και η γρήγορη αναζήτηση του ιστορικού των εξετάσεων του ασθενούς. Αξίζει να τονιστεί ότι σήμερα πολλοί αυτόματοι αναλυτές δίνουν την δυνατότητα να συμπεριληφθούν οι κρίσιμες τιμές στο λογισμικό τους.

Δεύτερη προϋπόθεση είναι η **τήρηση από το εργαστήριο των κανόνων του εσωτερικού ελέγχου ποιότητας**. Το εργαστήριο πρέπει να απαλλαγεί από την έγνοια των αναλυτικών σφαλμάτων, τυχαίων και συστηματικών, πριν προχωρήσει στην ανίχνευση των χονδροειδών λαθών.

Τρίτη προϋπόθεση είναι η **καθιέρωση κατάλληλων ορίων αναφοράς**. Η παρατήρηση αυτή αφορά κυρίως τις διαφορές δέλτα. Καλύτερη μέθοδος έχει αποδειχθεί η στατιστική ανάλυση και ο υπολογισμός εκατοστημορίων (Wheeler και Sheiner, 16). Σε ό,τι αφορά μάλιστα τη στατιστική επεξεργασία των διαφορών δέλτα, αυτή μπορεί με την εφαρμογή πολύπλοκων αλγορίθμων να οδηγήσει ακόμα και στην αποκάλυψη τυχόν σύγχυσης των δειγμάτων (Lizuka et al, 1982).

Τέλος, σε ό,τι αφορά ειδικά τις διαφορές δέλτα θα πρέπει να γίνει **κατάλληλη επιλογή των εξετάσεων** όπου θα εφαρμοστούν τόσο αυτές όσο και τα Rate Check. Δεν είναι απαραίτητο να εφαρμόζεται το Delta Check σε όλες τις εξετάσεις του αναλυτή. Γεγονός πάντως είναι ότι η παραβίαση περισσότερων του ενός διαφορών δέλτα έχει μεγαλύτερη σημασία από την παραβίαση μόνο ενός.

Περίληψη

Τα χονδροειδή λάθη αποτελούν μια μεγάλη κατηγορία σφαλμάτων τα οποία συμβαίνουν συνήθως πριν ή μετά την ανάλυση. Πρόκειται για λάθη οφειλόμενα κατά το πλείστον στον ανθρώπινο παράγοντα (σφάλματα δειγματοληψίας, γραμματειακά λάθη) ή σε αστοχίες του υλικού (βλάβη αναλυτών, ελλιπή συντήρηση αναλυτών, φυγοκέντρων κ.α.). Η ανίχνευσή τους είναι άλλες φορές εύκολη (π.χ. βλάβη αναλυτή) και άλλες φορές εξαιρετικά δύσκολη (γραμματειακά λάθη, σύγχυση δειγμάτων). Η δραματική αλλοίωση που επιφέρουν στα αποτελέσματα των ασθενών καθώς και η μεγάλη συχνότητά τους (συνολικά το 90% των εργαστηριακών σφαλμάτων) καθιστά απαραίτητη την υιοθέτηση από το εργαστήριο κατάλληλων μεθόδων εντοπισμού τους.

Η σημαντικότερη από αυτές τις μεθόδους είναι οι «διαφορές δέλτα». Πρόκειται για τις διαφορές των σημερινών τιμών του δείγματος ενός ασθενούς σε σχέση με τις προηγούμενες τιμές του. Οι διαφορές αυτές συγκρίνονται με συγκεκριμένα όρια αναφοράς τα οποία υπολογίζονται μέσα στο εργαστήριο, είτε με βάση τη βιολογική διακύμανση της ουσίας είτε εφαρμόζοντας στατιστική ανάλυση. Προτιμότερη μέθοδος είναι η χρήση των εκατοστημορίων. Αποδεκτές τιμές διαφορών δέλτα θεωρούνται εκείνες που βρίσκονται μεταξύ 5 και 95 εκατοστημορίου. Τιμές διαφορών δέλτα έξω από τα όρια αυτά θεωρούνται ακραίες τιμές και πρέπει να αναζητηθεί η αιτία που τις προκάλεσε. Οι ακραίες τιμές μπορεί να οφείλονται είτε σε χονδροειδές λάθος είτε σε δραματική επιδείνωση ή βελτίωση της υγείας του ασθενούς. Προτού δοθεί απάντηση στον ασθενή θα πρέπει να αναζητηθεί τι από τα δύο συμβαίνει.

Άλλες μέθοδοι οι οποίες μπορούν να εφαρμοστούν παράλληλα με τις διαφορές δέλτα είναι το «χάσμα ανιόντων» και οι «κρίσιμες τιμές». Το χάσμα ανιόντων αφορά αναλυτές που προσδιορίζουν συγκεντρώσεις ιόντων. Υπολογίζεται συνήθως από τη σχέση: $[Na^+] - [HCO_3^-] - [Cl^-]$. Τιμές χάσματος ανιόντων μεγαλύτερες από 24 mmol/l ή μικρότερες από 2 mmol/l θεωρούνται ακραίες και θα πρέπει να επιβεβαιωθεί τυχόν δραματική επιδείνωση της υγείας του ασθενούς ή να αναζητηθεί βλάβη στον αναλυτή.

Οι κρίσιμες τιμές είναι τιμές που θέτουν σε άμεσο κίνδυνο την υγεία του ασθενούς. Είναι δυνατόν όμως να οφείλονται και σε χονδροειδές σφάλμα. Σε αυτή την περίπτωση πριν από την απόδοση των αποτελεσμάτων οφείλουμε να επαναλαμβάνουμε την μέτρηση και να ελέγχουμε το ιστορικό του ασθενούς.

Λέξεις κλειδιά: Στατιστικός έλεγχος ποιότητας, μη αναλυτικά σφάλματα, Διαφορές Δέλτα, Χάσμα Ανιόντων, Κρίσιμες Τιμές

THE DETECTION OF NO-ANALYTICAL MISTAKES IN THE CLINICAL CHEMISTRY LABORATORY

Summary

Gross errors are serious laboratory mistakes which are usually due to human factors or to hardware damages. They are a large group of errors and they happened usually before or after the analytical determination. Its detection is sometimes too easy (breakdown of analyzer) but other times too difficult (secretarial mistakes, sampling mix-up). Gross errors change the patients' results and cause a very serious medical mistake. Their large proportion (almost the 90% of the total laboratory mistakes) force the laboratory scientists to put into practice statistical methods for their quick detection.

The most important of these methods are Delta Checks. These are the differences between the most recent results and the former results of the same patient. These differences are compared to specific reference values. The estimation of these reference values can be based on the biological variation of each analyte or on statistical analysis of numerous values. The best statistical method is the measuring of the 5th and 95th percentile. Accepted Delta Checks are considered the values between 5th and 95th percentile. Delta Checks lower than 5th percentile or larger than 95th percentile are considered as "outliers" and the analyzer's user must find the reason which causes it. The reason may be a gross mistake or a dramatically change of the patient's health. In any case the laboratory personnel must find which of these two happened before the patient takes his results.

Other methods that can be used in parallel with Delta Checks are Anion Gap and Critical Limits. Anion Gap is usually estimated by the equation $[\text{Na}^+] - ([\text{HCO}_3^-] + [\text{Cl}^-])$ and it is used only on analyzers which determinate all the anions. Anion Gap values larger than 24 mmol/l or lower than 2 mmol/l are considered as "outliers".

Critical Values are the analyte's concentrations which are extremely dangerous for the patient's life. It is also possible critical values to be due to a gross error. For the reasons described, these determinations must be repeated and the history file of the patient must be checked.

Key words: Statistical quality control, no-analytical mistakes, Delta Checks, Anion Gap, Critical Values.

Βιβλιογραφία

1. Nosanchuk J, Gottmann A. Cums and Delta Checks. *Am. J. Clin. Pathol* 1974, 62: 707-712.
2. Sher P. An evaluation of the Detection capacity of a computer-assisted real-time Delta Check system. *Clin. Chem* 1979, 25/6: 870-872.
3. Laderson J. Patients as their own controls: Use of the computer to identify "Laboratory Error". *Clin Chem* 1975, 21/11: 1648-1653.
4. Ricos C, Alvarez V, Cava F, Garcia-Lario V, Hernandez A, Jimenez V et al., "Current databases on biologic variation: pros, cons and progress.". *Scand J Clin Invest* 1999, 59:491-500.
5. Wheeler L and Sheiner L. Delta Check for the Technicon SMA 6 continuous-flow analyzer. *Clin Chem* 1977, 23/2: 216-219.
6. Lacher D, Conelly D. Rate and Delta Checks Compared for Selected Chemistry Tests. *Clin Chem* 1988, 34/10, 1966-1970.
7. Kim W, Kim Q, Kim I, Differential application of rate and Delta Check on selected clinical chemistry tests. *J. Korean Med Sci* 1990, 189-95.
8. Lolekha P, Vanavanan S, Lolekha S. Update on value of the anion gap in clinical diagnosis and laboratory evaluation. *Clin Chem Acta* 1983, 33-36.
9. Witte D, Rodgers J, Barrett D. The anion gap: its use in quality control. *Clin Chem* 1975, 2/5: 643-646.
10. Cembrowski G, Westgard J, Kurtycz D. Use of anion gap for the quality control of electrolyte analyzers. *Am J Clin Pathol* 1983, 688-696.
11. Bockelman H, Cembrowski G, Kurtycz, Garber C, Westgard J, Weisberg H. Quality control of electrolyte analyzers. Evaluation of the anion gap average. *Am J Clin Pathol* 1984, 219-223.
12. Lothar T. Critical limits of laboratory results for urgent clinician notification, www.ifcc.org/eJIFCC/vol14no1/140103200303n.htm.
13. Kost G. Critical limits for urgent clinician notification at US Medical Centers, *JAMA* 1990, 263/5: 704 – 707.
14. Catrou P. Critical values, panic values, or alert values?, *Am J Clin Pathol* 1997, 245-246.
15. Whitehurst P, Di Silvio T, Boyadjian G. Evaluation of discrepancies in patients' results – an aspect of computer-assisted quality control. *Clin Chem* 1975, 21/1: 87-92.
16. Wheeler L and Sheiner L. A clinical evaluation of various Delta Check methods. *Clin. Chem* 1981, 27/1: 5-9.
17. Lizuka Y, Kume H, Kitamura M. Multivariate Delta Check method for detecting specimen mix-up. *Clin Chem* 1982, 28/11: 2244-2248.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ - ΠΙΝΑΚΕΣ

Εξέταση	CV _i %	CV _w %
Χολερυθρίνη	25,6	30,5
Άμεση χολερυθρίνη	36,8	43,2
Αλβουμίνη	3,1	4,2
Ολική πρωτεΐνη	2,7	4,0
GOT	11,9	17,9
ALP	6,4	24,8
Ασβέστιο	1,9	2,8
Φώσφορος	8,5	9,4
Χοληστερόλη	6	14,9
Τριγλυκερίδια	20,9	37,2
Κρεατινίνη	4,3	12,9
Ουρία	12,3	18,3
Χλώριο	1,2	1,5
CK	22,8	40
Γλυκόζη	4,9	7,7
HDL	7,1	19,7
LDL	8,3	25,7
Σίδηρος	26,5	23,2
Μαγνήσιο	3,6	6,4
Κάλιο	4,8	5,6
Νάτριο	0,7	1,0
α-Αμυλάση	9,5	29,8

Πίνακας 2

Βιολογικές διακυμάνσεις στον ορό των πιο γνωστών παραμέτρων του βιοχημικού εργαστηρίου σύμφωνα με τους Ricos et al. CV_w : διακύμανση στον πληθυσμό, CV_i : διακύμανση στο άτομο

Καρκαλούσος Π., «Μέθοδοι εντοπισμού μη αναλυτικών σφαλμάτων στο εργαστήριο κλινικής χημείας», *Εφαρμ. Κλιν. Μικροβ. Εργ. Διαγν.*, 2004, 9(3):118-119.

Εξέταση	CV _i %	CV _w %
PSA	14	72,4
PAP	33,9	
Ca 125	29,2	48,2
Ca 15.3	5,7	42,9
Ca 19.9	24,5	93
Ca 549	9,1	33,4
CEA	9,3	55,6
SCC	39,4	35,7
TPA	28,7	40,4
MCA	10,1	39,3

Πίνακας 3

Βιολογικές διακυμάνσεις στον ορό γνωστών καρκινικών δεικτών σύμφωνα με τους Ricos et al.
CV_w : διακύμανση στον πληθυσμό, CV_i : διακύμανση στο άτομο

Εξέταση	CV _i %	CV _w %
T3	8,7	14,4
T4	6	12,1
TSH	19,7	27,2
FT3	7,9	
FT4	7,6	12,2
F-testo	9,3	
Τεστοστερόνη	9,3	23,7
Ανδροστερόνη	11,5	51,1
F-E2	22,8	
LH	14,5	27,8
FSH	10,1	32
Ινσουλίνη	21,1	58,3
C-πεπτίδιο	9,3	13,3
Αλδοστερόνη	29,4	40,1
SHBG	12,1	42,7
Οστεοκαλσίνη	6,3	23,1
Ομοκυστεΐνη	9	40,3
Κορτιζόλη	20,9	45,6

Πίνακας 4

Βιολογικές διακυμάνσεις στον ορό γνωστών ορμονών σύμφωνα με τους Ricos et al.
CV_w : διακύμανση στον πληθυσμό, CV_i : διακύμανση στο άτομο

Εξέταση	CV _i %	CV _w %
B2-μικροσφαιρίνη	5,9	15,5
Απολιποπρωτεΐνη A-1	6,5	13,4
Απολιποπρωτεΐνη B	6,9	22,8
Λιποπρωτεΐνη	8,5	85,8
Ανοσοσφαιρίνη A	5,4	35,9
Ανοσοσφαιρίνη G	4,5	16,5
Ανοσοσφαιρίνη M	5,9	47,3
κ ελαφριές αλυσίδες	4,8	15,3
λ ελαφριές αλυσίδες	4,8	18
C3	5,2	15,6
C4	8,9	33,4
CRP	52,6	84,4
RF	8,5	24,5
Von Willebrand	0,001	28,3
TNF-a	43	29

Πίνακας 5

Βιολογικές διακυμάνσεις στον ορό γνωστών ανοσολογικών εξετάσεων σύμφωνα με τους Ricos et al.

CV_w : διακύμανση στον πληθυσμό, CV_i : διακύμανση στο άτομο

Εξέταση	CV _i %	CV _w %
Αριθμός ερυθροκυττάρων –RBC	3,2	6,1
Αριθμός λευκοκυττάρων – WBC	10,4	27,8
Αριθμός αιμοπεταλίων - PLT	9,1	21,9
Αριθμός ουδετεροφίλων	15,1	32,8
Αριθμός λεμφοκυττάρων	10,4	27,8
Αριθμός εωσινοφίλων	21	76,4
Αριθμός μονοκυττάρων	17,8	49,8
Αριθμός βασεοφίλων	28	54,8
Αιματοκρίτης	2,8	6,4
Αιμοσφαιρίνη	2,8	6,6
MCV	1,3	4,8
MCH	1,6	5,2
MCHC	1,7	2,8
MPV	4,3	8,1
Αιμοπεταλιοκρίτης	11,9	
PLW	2,8	
RDW	3,5	5,7
ΔΕΚ	11	29

Πίνακας 6

Βιολογικές διακυμάνσεις στον ολικό αίμα αιματολογικών παραμέτρων σύμφωνα με τους Ricos et al.
CV_w : διακύμανση στον πληθυσμό, CV_i : διακύμανση στο άτομο

Καρκαλούσος Π., «Μέθοδοι εντοπισμού μη αναλυτικών σφαλμάτων στο εργαστήριο κλινικής χημείας», *Εφαρμ. Κλιν. Μικροβ. Εργ. Διαγν.*, 2004, 9(3):118-119.

Εξέταση	CV _i %	CV _w %
Χρόνος PT	4,0	6,8
Χρόνος APPT	2,7	8,6
Παράγοντας πήξεως X	5,9	
Παράγοντας πήξεως VIII	4,8	19,1
Παράγοντας πήξεως VII	6,8	19,4
Παράγοντας πήξεως V	17,8	49,8
Ινωδογόνο	10,7	15,8
Αντιθρομβίνη III	5,2	15,3

Πίνακας 7

Βιολογικές διακυμάνσεις στον πλάσμα παραγόντων πήξεως σύμφωνα με τους Ricos et al.
CV_w : διακύμανση στον πληθυσμό, CV_i : διακύμανση στο άτομο

Εξετάσεις	Τιμή	Πότε εμφανίζεται
Φώσφορος	< 1,0 mg/dl	Μυϊκή αδυναμία, μυϊκός πόνος, παρενέργειες στο κεντρικό νευρικό σύστημα τα αποπροσανατολισμός, σύγχυση, σπασμοί, κώμα κ.α., αναπνευστικά προβλήματα με μεταβολική οξέωση.
	> 9,0 mg/dl	Σύνδρομο οξείας λύσεως όγκων και τελική νεφρική ανεπάρκεια.
Χολερυθρίνη	> 15 mg/dl	Ηπατοχολική νόσος προκαλούμενη κυρίως από ηπατοτροπικούς ιούς.
Κρεατινίνη	> 7,4 mg/dl	Οξεία νεφρική ανεπάρκεια ή σήψη.
Γλυκόζη	< 45 mg/dl	Νευροπογλυκαιμικά συμπτώματα που ποικίλουν από εξασθένηση των γνωστικών λειτουργιών μέχρι την έλλειψη τα συνείδησης.
	> 500 mg/dl	Διαβητικό κώμα που οφείλεται σε ανεπάρκεια ινσουλίνης. Οσμωτική διούρηση με οξεία αφυδάτωση και διαβητική κετονοοξείδωση.
Ουρία	> 214 mg/dl	Ένδειξη οξείας νεφρικής ανεπάρκειας, προ- και μετα-νεφρική ηπατική ανεπάρκεια, παράλληλη αύξηση τα ουρίας συγκρινόμενη με την κρεατινίνη στα ούρα.
BUN	> 100 mg/dl	
Ουρικό οξύ	> 13 mg/dl	Οξεία ουρική νεφροπάθεια με απόφραξη ουροφόρων σωληναρίων και νεφρική ανεπάρκεια. Η αναλογία ουρικού οξέος/κρεατινίνης σε τυχαίο δείγμα ούρων μπορεί να είναι πάνω από 1 mg/mg.
CK	> 1000 U/lt	Η τιμή της εξαρτάται από την φυσική κατάσταση του ασθενούς.
LDH	> 1000 U/lt	Η τιμή της εξαρτάται από την φυσική κατάσταση του κάθε ασθενούς.
GOT/GPT	> 1000 U/lt	Απαιτείται έγκαιρη ειδοποίηση του ιατρού ανάλογα με την κλινική εικόνα του ασθενούς.
Μαγνήσιο	< 1,0 mg/dl	Χαρακτηριστικά συμπτώματα είναι η παραισθησία, κράμπες, ερεθιστικότητα, και αθεωστικός τέτανος. Οι ασθενείς συχνά εμφανίζουν καρδιακή αρρυθμία σε συνδυασμό με υποκαλιαιμία.
	> 4,9 mg/dl	Μείωση της μετάδοσης του νευρομυϊκού παλμού που οδηγεί σε υπνηλία, υποαερισμός με αναπνευστική οξείδωση, μυϊκή αδυναμία και μειωμένα ανατακλαστικά στους τένοντες.
Λιπάση	> 700 U/lt	Οξεία παγκρεατίτιδα.
Χλώριο	< 75 mmol/lt	Ένδειξη σημαντικής μεταβολικής αλκάλωσης.
	> 125 mmol/lt	Ένδειξη βαριάς πρωταρχικής μεταβολικής οξείδωσης ή ψευδουπερχλωραιμία για την περίπτωση δηλητηρίασης από βρωμίδιο.

Πίνακας 12
Κρίσιμες τιμές βιοχημικών εξετάσεων σύμφωνα με την IFCC.

Εξετάσεις	Τιμή	Πότε εμφανίζεται
PT	> 27 sec	Μείωση του Κ-εξαρτώμενου παράγοντα II, VII και X ή του παράγοντα V. Δεδομένου ότι όλοι αυτοί οι παράγοντες παράγονται στο ήπαρ, μείωση του PT υποδηλώνει ανωμαλία στην σύνθεσή τα. Τα ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία από κουμαρίνη, υπάρχει ο κίνδυνος της αιμορραγίας όταν η PT είναι μικρότερη από 15% (INR > 4).
APTT	75 sec	Έλλειψη ή αδρανοποίηση των παραγόντων VIII, IX, XI ή XII, με κίνδυνο αιμορραγίας. Ασθενείς που λαμβάνουν ηπαρίνη υπάρχει κίνδυνος αιμορραγίας όταν η APTT γίνεται 2,5 φορές μεγαλύτερη από το ανώτερο φυσιολογικό όριο.
Ινωδογόνο	< 0,8 gr/lt	Κίνδυνος αιμορραγίας.
D-Dimers	Θετικό	Στην διάχυτη ενδοαγγειακή πήξη η ανίχνευση D-Dimers είναι ενδεικτική της φάσεως II.
Μονομερή ινίνης	Θετικό	Ένδειξη φθίνουσας θρομβοπάθειας σε διάχυτη ενδοαγγειακή πήξη, σήψη, σοκ, πολλαπλά τραύματα, οξεία παγκρεατίτιδα και γυναικολογικές επιπλοκές.

Πίνακας 13
Κρίσιμες τιμές παραγόντων πήξεως σύμφωνα με την IFCC.

Εξετάσεις	Τιμή	Πότε εμφανίζεται
Αιμοσφαιρίνη	< 6,6 gr/dl	Προμήθεια οξυγόνου σε μυοκαρδιακή ανεπάρκεια
	> 19,9 gr/dl	Αντιστοιχεί σε αιματοκρίτη 61% και οδηγεί σε υπερζώδες σύνδρομο.
Αριθμός λευκοκυττάρων	< 2000 /ml	Υψηλός κίνδυνος μόλυνσης ή αριθμός κοκκιοκυττάρων μικρότερος από 500/m.
	> 50.000 /ml	Ένδειξη λευχαιμικής αντίδρασης π.χ. στην σήψη ή στην λευχαιμία.
Αριθμός αιμοπεταλίων	< 20.000 /ml	Κίνδυνος αιμορραγίας. Εξαιρείται η θρομβοκυτταροπενία που προκαλείται από την χορήγηση EDTA.
	> 1.000.000 /ml	Κίνδυνος θρόμβωσης.

Πίνακας 14
Κρίσιμες τιμές αιματολογικών παραμέτρων σύμφωνα με την IFCC